

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGEN  
Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> : C07D 403/04, A61K 31/40 C07D 417/14, 401/14, 413/14 C07D 471/04, 473/40, 473/34 // (C07D 471/04, 221/00, 209/00) (C07D 471/04, 235/00, 221/00)	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 91/13070</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/00331 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Februar 1991 (22.02.91)  (30) Prioritätsdaten: P 40 05 970.7          26. Februar 1990 (26.02.90)          DE  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHULTZ, Michael [DE/DE]; Otto-Beck-Str. 14, D-6800 Mannheim 1 (DE). TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Karlsruher Str. 22/6, D-6940 Weinheim (DE). HAAG, Rainer [DE/DE]; Stahlbühlring 1, D-6802 Ladenburg (DE). SCHEUER, Werner [DE/DE]; Barbarastr. 49, D-8122 Penzberg (DE). RUSSMANN, Eberhard [DE/DE]; Sindelsdorferstr. 73A, D-8122 Penzberg (DE).		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. September 1991 (05.09.91)  (74) Anwälte: WEBER, Manfred usw.; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).  (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), SU, US.  Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.          Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: NOVEL TRISUBSTITUTED MALEINIMIDES, PROCESS FOR THEIR PRODUCTION AND MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS		
(54) Bezeichnung: NEUE TRISUBSTITUIERTE MALEINIMIDE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE ARZNEIMITTEL, DIE DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTEN		
<div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">(I)</div>		
(57) Abstract <p>Compounds of formula (I) in which the substituents R<sup>1</sup> - R<sup>6</sup> have the significance set out in the claims, process for their production and medicaments containing these compounds for the treatment of immune or allergic diseases.</p> (57) Zusammenfassung <p>Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten R<sup>1</sup> - R<sup>6</sup> die in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur Behandlung von Immunerkrankungen oder allergischen Erkrankungen.</p>		

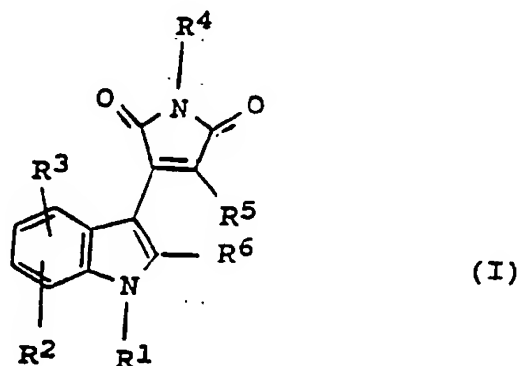
**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TC	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
OK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Neue trisubstituierte Maleinimide, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten

Die vorliegende Erfindung betrifft neue trisubstituierte Derivate des Maleinimids der allgemeinen Formel I

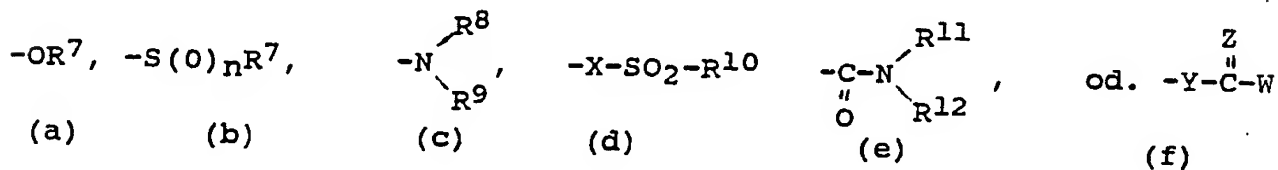


worin

$R^1$  Wasserstoff, Acyl, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach, bevorzugt ein- bis dreifach substituierten  $C_1$ - $C_{10}$  aliphatischen Rest bedeutet,

wobei die Substituenten

Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Carboxamido, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert, Aryl, gegebenenfalls substituiert, Hetaryl, gegebenenfalls substituiert, oder eine Gruppe der Formel

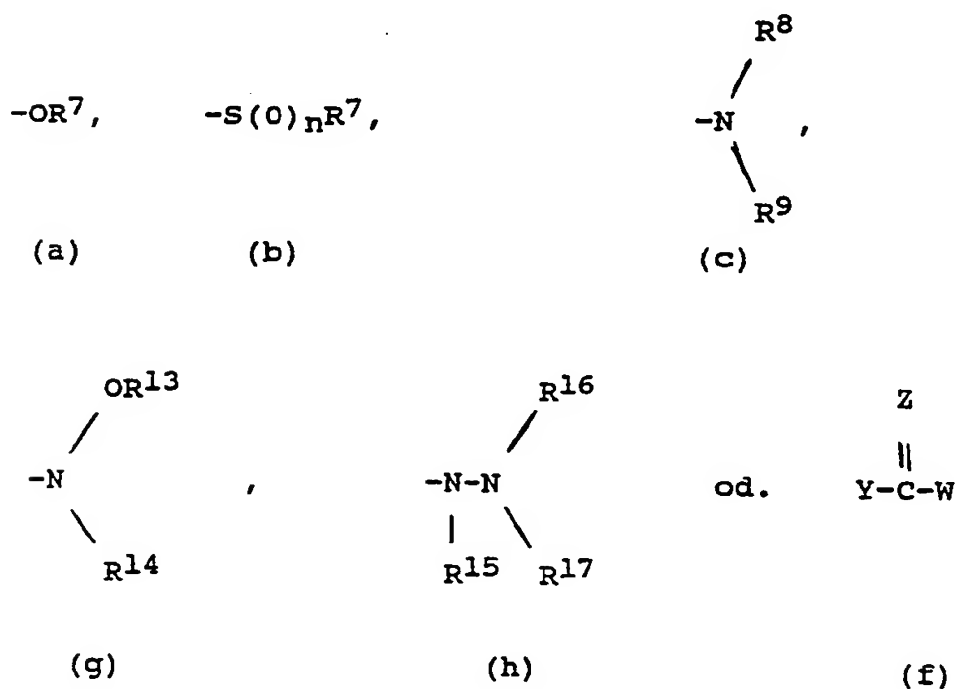


bedeuten,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Arylalkyloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Carboxamido, Cyano, Alkoxycarbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl oder gemeinsam Methylendioxy bedeuten,

R<sup>4</sup> einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cyloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel -OR<sup>7</sup> oder, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R<sup>1</sup> besitzt,

R<sup>5</sup> einen unsubstituierten oder substituierten bicyclischen Heteroaromaten oder einen Rest der Formel



bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie  $R^1$  mit der Ausnahme der Bedeutung "Kohlenhydratrest" besitzt,

- $R^6$  Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;
- $R^7$  Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyrest, einen gegebenenfalls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest (gegebenenfalls hydriert oder teilhydriert), einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxycarbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl, Alkylthioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,
- $R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl, Arylalkyl, Hetarylalkyl oder Acyl, Alkyl- oder Arylsulfonyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,
- $R^{10}$  Alkyl oder Aryl bedeutet,
- $R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Arylalkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,
- $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  und  $R^{17}$  gleich oder verschieden sein können und Acyl bedeuten oder die gleiche Bedeutung wie  $R^{11}$  und  $R^{12}$  besitzen,

n = 0, 1 oder 2,  
X = NH oder O,  
Y = NH oder S  
Z = NH, S oder O und  
W = Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet,  
mit der Bedingung, daß

R<sup>5</sup> nicht eine aromatische monocyclische Gruppe der  
Formel (c) ist

sowie pharmakologisch unbedenkliche Salze von sauren oder basischen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Verbindungen mit R<sup>5</sup> = aromatische monocyclische Gruppen der Formel (c) sind im EP-A-328,026 beschrieben bzw. von der allgemeinen Formel umfaßt.

Im Rahmen der Erfindung bedeutet in allen Fällen

- Alkyl allein oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylgruppe, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Amyl, Isoamyl, Hexyl und Heptyl, insbesondere Methyl, Ethyl, iso-Propyl und Butyl,
- Alkenyl allein oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigte C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenylgruppe wie Allyl, Methylallyl, Isopentenyl, n-Hexenyl, n-Decenyl, insbesondere Allyl,
- Alkynyl allein oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigte C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkynylgruppe wie Propargyl, Butinyl, n-Hexinyl, n-Decinyl, insbesondere Propargyl,
- Alkoxy eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxygruppe, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy

und Pentoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Butoxy und tert. Butoxy,

- Acyl** allein oder in Kombination einen geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkancarbonsäurerest wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Butyryl, Isobutyryl, Pentanoyl, Hexanoyl und Heptanoyl insbesondere Formyl, Acetyl, Propionyl und Butyryl oder einen aromatischen oder heteroaromatischen Säurerest, wie Benzoyl, Picoloyl und Oxazoloyl,
- Aryl** allein oder in Kombination die Phenylgruppe, die gegebenenfalls einen oder mehrere, vorzugsweise 1-3 Substituenten tragen kann, wie Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Benzyloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino, Cyano, Methylendioxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl,
- Hetaryl** eine aromatische 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, die gewünschtenfalls einen ankondensierten Benzolring enthält, wie Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl, Benzothienyl, Benzothiazolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Furanyl, insbesondere Imidazolyl, Furanyl, Thienyl, Pyridyl, Indolyl und Benzimidazolyl; der substituierte Hetarylrest trägt einen oder mehrere, vorzugsweise 1-3 Substituenten wie Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino und Cyano,
- Haloalkyl** einen Alkylrest, der ein oder mehrere Halogenatome trägt, wobei die Reste Chlormethyl und Trifluormethyl bevorzugt sind,

Halogen Fluor, Chlor oder Brom,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, insbesondere Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl; der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest trägt in der Regel 1-3 Substituenten aus der Gruppe Hydroxy oder Alkoxy.

Der Kohlenhydratrest von R<sup>1</sup> bedeutet Glucopyranosyl, Manopyranosyl oder Ribofuranosyl, insbesondere Glucopyranosyl. Der C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aliphatische Rest von R<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Isoamyl, Isohexyl, n-Hexyl, n-Octyl, n-Decyl, Allyl, Methallyl, Isopentenyl, n-Hexenyl, n-Decenyl, Propargyl, Butinyl, n-Hexinyl, n-Decinyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Isobutyl, Isohexyl, n-Decyl, Allyl, Methallyl, Isopentenyl und Propargyl.

Drei- bis siebengliedrige Ringe, die R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> bzw. R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> bzw. R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> bzw. R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an dem sie gebunden sind, bilden können, sind vorzugsweise der Aziridin-, der Pyrrolidin-, der Pyrrolin- und der Piperidinring, insbesondere der Pyrrolidinring. Die Heteroatome, die die Ringe enthalten können, sind Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff. Es sind hierunter Ringe wie z.B.

Piperazin, Morpholin und Thiomorpholin zu verstehen. Substituenten der vorstehend genannten Ringe sind insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkoxygruppen, wie z.B. Methyl, Ethyl oder Propyl oder Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

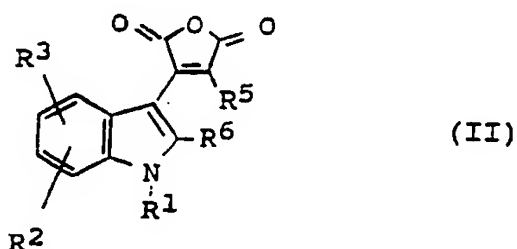
Ein bicyclischer Heteroaromat R<sup>5</sup> (mit jeweils 1-3 Heteroatomen) besteht aus zwei miteinander kondensierten 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Gruppen, die unsubstituiert oder substituiert sind, z.B. mit einem oder mehreren, vorzugsweise 1-3 Substituenten aus der Gruppe von Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- und Dialkylamino, Mercapto, Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl.



Beispiele von bicyclischen Heteroaromaten  $R^3$  sind Purinreste wie Purinyl, 9-Xanthinyl, 9-Guanyl, 9-Adenyl, 6-Mercapto-9-adenyl, 6-Chlor-9-purinyl und 6-Hydroxy-9-purinyl, ferner 4-Aza-1-benzimidazolyl und 7-Aza-1-indolyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können dargestellt werden, indem man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II,

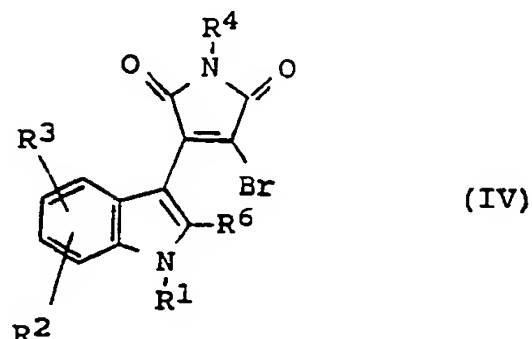


in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III oder IIIa,

$R^4-NH_2$  (III) oder  $R^4-NH_3^+A^-$  (IIIa)

in der  $R^4$  die oben genannten Bedeutungen besitzt und " $A^-$ " ein Säureanion wie Chlorid, Bromid, Carbonat, Sulfat oder Acetat bedeutet, umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV,



in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V,



in der  $R^5$ , die oben genannte Bedeutung besitzt und "M" ein Alkalimetall bedeutet, umgesetzt, oder

- c) im speziellen Fall, wenn  $R^5$  einen aliphatischen Rest der oben genannten Definition bedeutet, eine Verbindung der Formel IV mit einem metallorganischen Derivat der allgemeinen Formel V, in der "M" ein Metall wie Lithium oder Kupfer bedeutet, umgesetzt, oder
- d) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI,

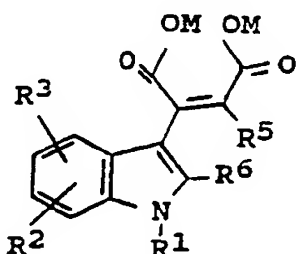


wobei  $R^5$  einen Rest der Formel (a), (b) mit  $n = 0$ , (c), (g) oder (h) bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV umgesetzt, oder

- e) eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet, den Stickstoff entsprechend substituiert, oder
- f) eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> Wasserstoff ist, den Stickstoff entsprechend, substituiert,
- g) erwünschtenfalls einen in einer Verbindung der Formel I vorhandenen reaktiven Substituenten funktionell umwandelt und
- h) erwünschtenfalls eine saure bzw. basische Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer Base bzw. Säure in ein pharmazeutisch verwendbares Salz überführt.

Verbindungen der allgemeinen Formel II können dargestellt werden, indem man entweder

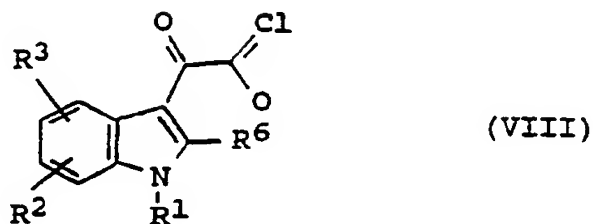
eine Verbindung der allgemeinen Formel VII,



(VII)

in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzen und "M" ein Alkalimetall bedeutet, mit einer konzentrierten Mineralsäure zur Reaktion bringt, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



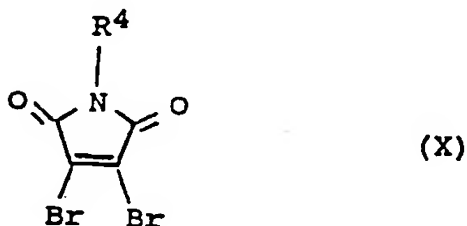
in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,



in der  $R^5$  die oben genannten Bedeutungen besitzt,

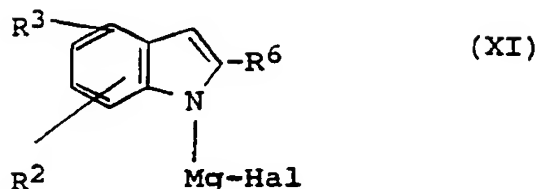
umsetzt.

Verbindungen der allgemeinen Formel IV können hergestellt werden, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel X,



in der  $R^4$  die oben genannte Bedeutung besitzt, mit einer Ver-

bindung der allgemeinen Formel XI,



in der  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^6$  die obengenannten Bedeutungen besitzen und "Hal" Halogen wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet, umgesetzt.

Metallorganische Verbindungen der allgemeinen Formel V, wobei  $R^5$  einen aliphatischen Rest der oben angegebenen Definition bedeutet, lassen sich in an sich bekannter Weise durch Metallierung von Verbindungen der allgemeinen Formel XII,



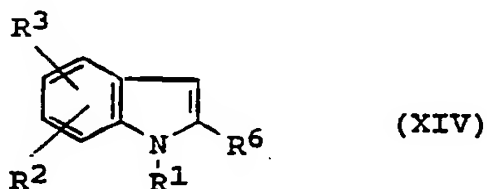
mit beispielsweise Lithium oder durch Ummetallierung einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII,



mit Kupferhalogeniden oder durch Deprotonierung CH-acider Verbindungen der Formel VI mit starken Basen wie Alkyl-Lithium oder Alkalihydriden gewinnen (s. z.B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bde. 13: "Metallorganische Verbindungen", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970-1984).

Verbindungen der allgemeinen Formel VII sind aus einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> Methyl oder Ethyl bedeutet, durch alkalische Hydrolyse erhältlich.

Verbindungen der allgemeinen Formel VIII können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, indem man ein Indol der allgemeinen Formel XIV,



in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>6</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit Oxalylchlorid umgesetzt.

Verbindungen der allgemeinen Formel X lassen sich in an sich bekannter Weise durch Alkylierung von 3,4-Dibrommaleinimid mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV,



in der R<sup>4</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzt und "Abg" eine Abgangsgruppe aus der Gruppe der Halogene, wie Chlor, Brom oder Jod oder aus der Gruppe der Sulfonsäureester wie Tosylat, Mesylat oder Triflat bedeutet.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III oder IIIa erfolgt in an sich bekannter Weise 1)2)3) entweder dadurch, daß man die beiden Reaktionspartner zwischen 100°C und 250°C, bevorzugt bei 180°C zur Reaktion bringt, oder in einem inerten Lösungsmittel wie Pyridin, Methylenchlorid, Chloroform oder Dimethylformamid, mit oder ohne Zusatz einer tert. Stickstoffbase wie Triethylamin und bei

einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

- 1) B.W. Larner, A.T. Peters, J. Chem. Soc., 680 (1952)
- 2) S. Ohki, T. Nayasaka, Chem. Pharm. Bull., 19, 545 (1971)
- 3) M. Aeberli, H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta, 31, 470 (1948)

Die Grignard-Reaktion zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV zwischen einer Verbindung der Formel X und einer solchen der Formel XI kann man in an sich bekannter Weise durchführen, z.B. in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Ether und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. Zweckmäßigerweise wird eine Verbindung der Formel XI in situ ausgehend von Indol oder einem substituierten Indol und einem geeigneten Alkylmagnesiumhalogenid, wie Methylmagnesiumbromid oder -jodid in an sich bekannter Weise hergestellt.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einem Alkalimetallderivat der Formel V erfolgt nach herkömmlichen Methoden in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Ether oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei 50°C. Das Alkalimetallderivat wird dabei vorzugsweise in situ durch Deprotonierung einer Verbindung der Formel VI mit einem Alkalimetallhydrid, vorzugsweise Natriumhydrid, erzeugt.

Im speziellen Fall der Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einer metallorganischen Verbindung der Formel V wird diese zunächst in situ in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Ether unter Schutzgas bei einer Temperatur zwischen -70°C und 0°C erzeugt, bevor man eine Verbindung der Formel IV unter den üblichen Bedingungen des Arbeitens mit metallorganischen Reagenzien hinzufügt (s. z.B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bde. 13: "Metallorganische Verbindungen", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970-1984).

Die Reaktion einer Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel VI erfolgt in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Pyridin, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Ether ohne oder mit Zusatz einer geeigneten Hilfsbase wie tertiärer Amine bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. U.U. kann auf ein Lösungsmittel auch verzichtet werden. Die Komponente der Formel VI dient dann sowohl als Lösungsmittel für eine Verbindung der Formel IV, als auch als Reaktionspartner.

Die N-Substitution einer Verbindung der Formel I, in der  $R^1$  Wasserstoff bedeutet, nach Variante e) kann man in an sich für die  $N^1$ -Substitution von Indolen bekannter Weise durchführen. Eine Hydroxyalkylgruppe  $R^1$  kann z.B. in eine Verbindung der Formel I, in der  $R^1$  Wasserstoff ist, dadurch eingeführt werden, daß man zuerst eine solche Verbindung in ein Alkalimetallderivat, z.B. Natriumderivat mittels Natriumhydrid, überführt, und dann das erhaltene Derivat mit einem die Hydroxyalkylgruppe erzeugende Mittel, z.B. einem Alkylenoxid, wie Propylenoxid oder Ethylenoxid behandelt. Eine Alkoxyalkylgruppe  $R^1$  kann man durch Behandlung einer Verbindung der Formel I, in der  $R^1$  Wasserstoff ist, mit einem geeigneten Dialkylacetal in Gegenwart einer Säure, z.B. p-Toluolsulfonsäure bei erhöhter Temperatur einführen. Weiter kann eine Verbindung der Formel I, in der  $R^1$  Wasserstoff bedeutet, mit einem Alkyl-, einem Arylalkyl- oder einem Hetarylalkylhalogenid in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der Formel I, in der  $R^1$  Alkyl oder durch Aryl oder Hetaryl substituiertes Alkyl bedeutet, umgesetzt werden. Die N-Substitution einer Verbindung der Formel I, in der  $R^4$  Wasserstoff bedeutet, nach Variante f) kann man in an sich bekannter Weise für die  $N^1$ -Substitution von Maleinimiden durchführen z.B. kann man eine Verbindung der Formel I, in der  $R^4$  Wasserstoff ist, in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylformamid mittels einer Base aus der Gruppe der Alkalimetallcarbonate oder -hydroxide, wie Kaliumcarbonat oder Natriumhydroxid in das entsprechende Alkalimetallderivat, wie Kalium- oder Natriumderivat überführen, und dieses nach Wunsch



- i) mit einem Alkyl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylhalogenid zu einer Verbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup> Alkyl oder durch Aryl oder Hetaryl substituiertes Alkyl bedeutet, umsetzen, oder
- ii) mit einem Alkylhalogenid, das einen Oxiranring enthält, wie z.B. Epichlorhydrin zu einer Zwischenverbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup> einen durch einen Oxiranring substituierten Alkylrest bedeutet, umsetzen, und nach Öffnung des Oxiranringes mit z.B. Mineralsäuren, Ammoniak, Mono- oder Dialkylaminen, Alkoholen oder Merkaptanen zu Verbindungen der Formel I, in der R<sup>4</sup> einen durch zwei der Gruppen Hydroxy, Alkoxy, Monoalkylamino, Dialkylamino und Alkylthio disubstituierten Alkylrest bedeutet, gelangen.

Die funktionellen Umwandlungen von Verbindungen der Formel I nach Variante g) lassen sich in an sich bekannter Weise durchführen. Z.B. kann man eine Nitrogruppe zur Aminogruppe reduzieren und letztere dann alkylieren oder acylieren. Eine Aminoalkylgruppe kann alkyliert, acyliert oder sulfonyliert werden. Eine Alkylthio- oder Alkylthioalkylgruppe kann man zur Alkylsulfinyl- bzw. Alkylsulfinylalkylgruppe und letztere gewünschtenfalls zur Alkylsulfonyl- bzw. Alkylsulfonylalkylgruppe oxidieren. Eine Alkoxycarbonylalkylgruppe kann zur Carboxyalkylgruppe verseift werden und letztere dann amidiert oder umgeestert werden. Eine Alkoxyalkylgruppe kann man zu einer Alkylthioalkyl- oder Arylthioalkylgruppe mittels eines Alkanthiols oder Thiophenols umsetzen. Eine Azidoalkylgruppe kann durch katalytische Hydrierung in eine Aminoalkylgruppe übergeführt und letztere wiederum funktionellen Modifikationen unterworfen werden. Z.B. kann man eine Aminoalkylgruppe mittels 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol in eine Isothiocyanatoalkylgruppe umwandeln. Ferner kann man eine Aminoalkylgruppe in eine Alkylgruppe überführen, die durch einen Rest der Formel (f) substituiert ist, indem man sie, für den Fall, daß Y=NH, Z=NH und W=Amino bedeutet, mittels 3,5-Dimethylpyrazo-1-Carboxamidin umsetzt, oder für den Fall, daß Y=NH, Z=NH und W=Alkylthio bedeutet, mittels eines Dialkyl-N-cyandithioiminocarbonats umsetzt.

Eine Alkylcarbonyloxyalkylgruppe kann man zur Hydroxyalkylgruppe verseifen und letztere in an sich bekannter Weise in eine Haloalkyl- oder eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe überführen. Eine Hydroxyalkylgruppe kann man auch in eine Aminoalkylaminoalkylgruppe überführen durch Behandlung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid gefolgt durch Reaktion mit einem geeigneten Diaminoalkan überführen.

Eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe kann beispielsweise in eine Mono-, Di- bzw. Trialkylaminoalkylgruppe mittels eines Mono-, Di- bzw. Trialkylamin, in eine Cyanalkylgruppe mittels eines Alkalimetallcyanids, in eine Alkylthioalkylgruppe mittels eines Alkalimetallalkanthiolats, oder in eine Acylthioalkylgruppe mittels eines Alkalimetallthioacylats umgewandelt werden.

Eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe kann man auch mittels Thioharnstoff in eine Alkylgruppe, die durch einen Rest der Formel (f), in der  $Y=S$ ,  $Z=NH$  und  $W=Amino$  ist, substituiert ist, umwandeln.

Ferner läßt sich eine Cyanalkylgruppe in eine Amidinoalkylgruppe mittels Ammoniak, eine Acylthioalkylgruppe in eine Mercaptoalkylgruppe mittels wässrigem Ammoniak, sowie eine Benzyloxy-arylgruppe in eine Hydroxy-arylgruppe durch Hydrogenolyse umwandeln.

Selbstverständlich haben die obigen Umwandlungen lediglich beispielhaften Charakter und es können andere dem Fachmann bekannte Modifikationen durchgeführt werden.

Die Überführung einer sauren Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz nach Variante h) kann durch Behandlung mit einer geeigneten Base in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Geeignete Salze sind solche die von einer anorganischen Base, z.B. Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze, oder von einer organischen Base, wie Äthylendiamin oder Mono- oder Diäthanolamin, abgeleitet sind. Die Umwandlung einer basischen Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz kann durch Behandlung mit einer geeigneten Säure in an sich bekannter Weise bewerkstelligt werden. Geeignete

WO 91/13070

Salze sind solche, die von einer anorganischen Säure, z.B. Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate oder Sulfate, oder von einer organischen Säure, z.B. Acetate, Citrate, Fumarate, Tartrate, Maleate, Methansulfonate oder p-Toluolsulfonate, abgeleitet sind.

Die Herstellung einer Verbindung der Formel II aus einer Verbindung der Formel VII erfolgt in an sich bekannter Weise (W. Steglich, Tetrahedron, 44 (10), 2887). Z.B. kann man eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> Methyl oder Ethyl bedeutet, mittels einer konzentrierten Alkalilauge wie Natronlauge oder Kalilauge, allein oder in Kombination mit einem Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches in eine Verbindung der Formel VII überführen, und diese mit einer halbkonzentrierten Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure behandeln.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel IX führt man vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Dichlorethan oder Ether unter Zusatz eines Säure-bindenden Mittels, zweckmässigerweise einem tertiären Amin, wie einem Trialkylamin, z.B. Triethylamin und bei einer Temperatur zwischen -30°C und 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durch. Die Umsetzung eines Indols der allgemeinen Formel XIV mit Oxalylchlorid zu einer Verbindung der Formel VIII erfolgt in an sich bekannter Weise in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen -20°C und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei 0°C. Die resultierende Verbindung der Formel VIII kann als solche isoliert werden, oder in situ mit einer Verbindung der Formel IX zu einer Verbindung der Formel II umgesetzt werden.

Die Alkylierung von 3,4-Dibrommaleinimid mit einer Verbindung der Formel XV wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, daß man 3,4-Dibrommaleinimid mittels einer Base wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumalkoholat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrid in einem inerten Lösungsmittel wie

Methanol, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels in das Alkalimetallderivat überführt und dieses mit einem Alkylierungsmittel der Formel XV umgesetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten.

Gegenstand der Erfindung sind daher auch Diastereomere, Racemate und die optisch aktiven Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I. Fallen Diastereomere bei der Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen an, so können diese durch Säulenchromatographie in den entsprechenden Racematen getrennt werden.

Die optisch aktiven Verbindungen können aus ihren racemischen Mischungen nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Basische oder saure racemische Mischungen können z.B. über ihre diastereomeren Salze in die optisch aktiven Formen gespalten werden. Zur Racematspaltung können z.B. Weinsäure, Apfelsäure, Camphersäure, Camphersulfonsäure, Dibenzoylweinsäure, Cinchonin, Phenethylamin, Brucin oder Chinin eingesetzt werden.

Neutrale racemische Gemische lassen sich in die optisch aktiven Formen an chiralen Phasen chromatographisch trennen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I die Proliferation stimulierter humaner Milzzellen hemmen. Sie können daher in der Behandlung von Immunkrankheiten oder zu Organtransplantationen eingesetzt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen ferner die Degranulation basophiler Granulozyten und eignen sich daher zur medikamentösen Behandlung oder Prophylaxe von allergischen Erkrankungen.

Die Maleinimide der Formel I und ihre Salze können als Medikamente verwendet werden, z.B. in Form von pharmazeutischen Präparaten, die man oral, z.B. in Form von Tabletten, Dragées, Hart- oder Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreichen kann. Sie können auch rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen verabreicht werden. Für die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten können diese Verbindungen in therapeutisch inerten anorganischen und organischen Träger verarbeitet werden. Beispiele von solchen Trägern für Tabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln sind Lactose, Maisstärke oder Derivate davon Talk, Stearinsäure oder dessen Salze. Geeignete Träger für die Herstellung von Lösungen und Sirupen sind Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glucose. Geeignete Träger für Injektionslösungen sind Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerol und pflanzliche Öle. Geeignete Träger für Suppositorien sind pflanzliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette und halbflüssige Polyole.

Die pharmazeutischen Präparate können auch Konservierungsmittel, Lösungsmittel, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßstoffe, Farbstoffe, Geschmacksmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Überzugsmittel oder Antioxidantien, sowie gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe enthalten.

Wie weiter oben angegeben können die Maleinimide der Formel I und ihre Salze in der Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, speziell von inflammatorischen, allergischen oder immunologischen Krankheiten verwendet werden. Die Dosierung kann in weiten Bereichen variieren, liegt jedoch im allgemeinen bei oraler Verabreichung an Erwachsene im Bereich von etwa 5 bis 500 mg/Tag, obwohl letzterer Wert, falls nötig, erhöht werden kann. Die tägliche Dosis kann in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen verabreicht werden.

Im Sinne der Anmeldung sind folgende Verbindungen bevorzugt:

- BV
1. 1-Methyl-3-isobutyloxy-4-(1-(3-aminopropyl)-5,6-dichlor-3-indolyl)-maleinimid
  2. 1-Propyl-3-hydroxy-4-(1-(2-hydroxypropyl)-5-chlor-3-indolyl)-maleinimid
  3. 1-Ethyl-3-cyclohexyloxy-4-(1-dimethylaminocarbonylmethyl-4,5-dichlor-3-indolyl)-maleinimid
  4. 1-Isopropyl-3-(4-fluorphenyloxy)-4-(1-pyrrolidinylcarbonylmethyl-5-fluor-3-indolyl)-maleinimid
  5. 1-Isopentyl-3-(4-methoxyphenyloxy)-4-(1-methylsulfinylpropyl-5-hydroxy-3-indolyl)-maleinimid
  6. 1-Cyclohexyl-3-(4-pyridinyloxy)-4-(1-methylsulfonylpropyl-5-methoxy-3-indolyl)-maleinimid
  7. 1-Cyclopropyl-3-methoxycarbonylethyloxy-4-(1-methylcarbonylethyl-5-nitro-3-indolyl)-maleinimid
  8. 1-Cyclopentyl-3-methylcarbonylmethyloxy-4-(1-allyl-5-amino-3-indolyl)-maleinimid
  9. 1-Butyl-3-hydroxyethyloxy-4-(1-isohexyl-5-carbonyl-3-indolyl)-maleinimid
  10. 1-Benzyl-3-methoxyethyloxy-4-(1-dimethylphosphonylmethyl-5-ethylamino-3-indolyl)-maleinimid
  11. 1-Tert.-butyl-3-methylsulfinyl-4-(1-methyl-5-ethyloxy-carbonyl-3-indolyl)-maleinimid

12. 1-Octyl-3-methylsulfonyl-4-(1-methyl-5-carboxy-3-indolyl)-maleinimid
13. 1-(4-Trifluormethyl-phenyl)-3-(N-butyl-N-methyl)-amino-4-(1-(3-hydroxypropyl)-5-methylthio-3-indolyl)-maleinimid
14. 1-(4-Hydroxycyclohexyl)-3-(1-pyrrolidinyl)-4-(1-(3-guanidino-propyl)-5-methylsulfinyl-3-indolyl)-maleinimid
15. 1-(4-Methoxycyclohexyl)-3-hydroxyamino-4-(1-ethyl-5-methylsulfonyl-3-indolyl)-maleinimid
16. 1-(4-Pyridinyl)-3-methoxyamino-4-(1-(2-methoxyethyl)-5-pentanoylamino-3-indolyl)-maleinimid
17. 1-Cyanomethyl-3-hydrazino-4-(1-(2-carboxyethyl)-3-indolyl)-maleinimid
18. 1-Amidinomethyl-3-acetyl-4-(1-methyloxycarbonyl-ethyl-3-indolyl)-maleinimid
19. 1-Ethyloxycarbonylmethyl-3-pentyloxy-4-(1-β-D-glucopyranosyl-3-indolyl)-maleinimid
20. 1-(2-Ureidoethyl)-3-octyloxy-4-(1-β-D-mannopyranosyl-3-indolyl)-maleinimid
21. 1-(5-Methoxypentyl)-3-isopropyl-4-(5-dimethylamino-3-indolyl)-maleinimid
22. 1-(5-Hydroxypentyl)-3-methyl-4-(3-indolyl)-maleinimid
23. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-cyclohexyl-4-(3-indolyl)-maleinimid

24. 1-Benzyl-4-(1-(3-azidopropyl)-3-indolyl)-maleinimid
25. 4-(1-(2-Cyanoethyl)-3-indolyl)-maleinimid
26. 1-Acetamido-3-(9-xanthinyl)-4-(1-(2-fluorethyl)-3-indolyl)-maleinimid
27. 1-(4-Fluorphenyl)-3-(9-guanyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
28. 1-(4-Methoxyphenyl)-3-(9-adenyl)-4-(5-fluor-3-indolyl)-maleinimid
29. 1-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(6-mercapto-9-purinyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
30. 1-Cyano-3-(9-purinyl)-4-(5-cyano-3-indolyl)-maleinimid
31. 1-(5-Hydroxypentyl)-3-ethyloxy-4-(3-indolyl)-maleinimid
32. 1-Isopropyl-3-dimethylamino-4-(5-carboxamido-3-indolyl)-maleinimid
33. 1-Isopropyl-3-butyloxy-4-(1-acetyl-3-indolyl)-maleinimid
34. 1-Ethynyl-3-isopropyloxy-4-(3-indolyl)-maleinimid
35. 1-Ethyl-3-ethyloxy-4-(1-(2-ureidoethyl)-3-indolyl)-maleinimid
36. 1-Ethyl-3-ethyloxy-4-(1-(2-guanidinoethyl)-3-indolyl)-maleinimid
37. 1-Cyclopropyl-3-(6-mercapto-9-purinyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid



38. 1-Methyl-3-(6-acetamido-9-purinyl)-4-(1-acetamido-3-indolyl)-maleinimid
39. 1-Butyl-3-(6-methyl-9-purinyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
40. 1-Methyl-3-N-hydroxy-N-methylamino-4-(3-indolyl)-maleinimid
41. 1-Methyl-3-(1-(2,2-dimethyl)-hydrazino-4-(3-indolyl)-maleinimid
42. 1-Methyl-3-acetyl-4-(3-indolyl)-maleinimid
43. 1-Methyl-3-phenylsulfinyl-4-(3-indolyl)-maleinimid
44. 1-Methyl-3-phenylsulfonyl-4-(3-indolyl)-maleinimid
45. 1-Ethyl-3-methyloxy-4-(1-(2-bromethyl)-3-indolyl)-maleinimid
46. 1-Methyl-3-methyloxy-4-(1-(2-methylaminoethyl)-3-indolyl)-maleinimid
47. 1-Methyl-3-methyloxy-4-(1-(2-hydroxyethyloxymethyl)-3-indolyl)-maleinimid
48. 1-Methyl-3-ethyloxy-4-(1-(2-methylsulfinylethyl)-3-indolyl)-maleinimid
49. 1-Methyl-3-ethyloxy-4-(1-(2-methylsulfonylethyl)-3-indolyl)-maleinimid
50. 1-Methyl-3-butyl-4-(1-(2-thiocyanatoethyl)-2-methyl-3-indolyl)-maleinimid
51. 1-Methyl-3-(N-(2-pyrrolidonyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid

52. 1-Methyl-3-aminocarbonylamino-4-(3-indolyl)-maleinimid,  
Fp. 210°C.
53. 1-Methyl-3-amidinothio-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp.  
168°C.
54. 1-Methyl-3-(N-methyl-2-diazolylthio)-4-(3-indolyl)-  
maleinimid, Fp. 224°C.
55. 3-Phenyloxy-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 237°C.
56. 1-Methyl-3-phenyloxy-4-(1-methyl-3-indolyl)-maleinimid,  
Fp. 190°C.

#### Beispiel 1

##### 1-Methyl-3-phenylthio-4-(3-indolyl)-maleinimid

- a) Zu einer Suspension von 67 mg (2.7 mmol) 97proz. NaH in 10 ml abs. Dimethylformamid tropft man bei Raumtemperatur 0.28 ml (2.7 mmol) Thiophenol. Man rührt den Ansatz 30 min und fügt dann eine Lösung von 1 g (2.5 mmol) 1-Methyl-3-brom-4-(1-(tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid langsam hinzu. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt und dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 1.5 h wird die Lösung i.Vak. eingeeengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase mehrmals mit Wasser extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phase wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Heptan = 1:5). Man erhält 0.7 g 1-Methyl-3-phenylthio-4-(1-(tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 138-141°C.
- b) 1 g des Produktes 1a) werden in 15 ml Trifluoressigsäure gelöst und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird dann i.Vak. eingeeengt und der Rückstand aus

Ether/Isohexan kristallisiert. Man erhält 0.72 g 1-Methyl-3-phenylthio-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 225°C.

Analog zum Beispiel 1 wurden hergestellt:

- 1.1 1-Methyl-3-methoxy-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 162-164°C.
- 1.2 1-Methyl-3-ethoxy-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 175°C.
- 1.3 1-Methyl-3-phenyloxy-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 202-205°C.
- 1.4 1-Methyl-3-(4-pyridinyl)-thio-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 190-192°C.
- 1.5 1-Methyl-3-(2-4,5-dihydro-thiazolyl)-thio-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 134-136°C.
- 1.6 1-Methyl-3-dimethylamino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 90°C (Zers.).
- 1.7 1-Methyl-3-(1-piperidinyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 248°C.
- 1.8 1-Methyl-3-phenylamino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 232-235°C.
- 1.9 1-Methyl-3-(4-trifluormethyl-phenylamino)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 219-221°C.
- 1.10 1-Methyl-3-(1-(4-diphenyl-methyl)-piperazinyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 228-230°C.
- 1.11 1-Methyl-3-(N-phenylacetamido-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 110°C (Zers.).
- 1.12 1-Methyl-3-(N-benzylamino)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 172-174°C.

- 1.13 1-Methyl-3-(N-phenyl-4-(3-phenyl-5-methyl-isoxazoloyl))-amino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.
- 1.14 1-Methyl-3-methylamino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 255°C.
- 1.15 1-Methyl-3-(N-ethoxycarbonylmethyl)-amino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 220-225°C.
- 1.16 1-Methyl-3-bis-(ethoxycarbonyl)-methyl-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 47°C.
- 1.17 1-Methyl-3-(4-aza-1-benzimidazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 230-235°C.
- 1.18 1-Methyl-3-(6-chlor-9-puriny1)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.
- 1.19 1-Methyl-3-(6-amino-9-puriny1)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.
- 1.20 1-Methyl-3-(7-aza-1-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 150°C (Zers.).

## Beispiel 2

### 1-Methyl-3-butyl-4-(3-indolyl)-maleinimid

In einen ausgeflammtten 100 ml Dreihalskolben gibt man 0.5 g (2.64 mmol) CuI. Man flammt mehrmals aus und läßt im Stickstoff-Strom abkühlen. Nachdem man 15 ml abs. Tetrahydrofuran hinzugefügt hat, kühlt man den Ansatz auf -40°C ab. Man gibt 5.28 mmol Butyllithium in Hexan langsam mit Hilfe einer Einwegspritze hinzu und rührt die Mischung für 20 min bei -40°C. Nachdem man die Cupratlösung auf -66°C abgekühlt hat, fügt man eine Lösung von 0.72 g (1.77 mmol) 1-Methyl-3-brom-4-(1-(tert.-

WO 91/13070

butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid in 10 ml abs. Tetrahydrofuran tropfenweise innerhalb von 30 min hinzu. Man rührt den Ansatz 1.5 h, läßt ihn langsam auf -40°C erwärmen und gibt 0.68 ml Nitrobenzol hinzu (R.K. Olsen et al., J.Org.Chem. 47, 4605 (1982)). Der Ansatz wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dann in 125 ml 3 N HCl gegossen. Man extrahiert die wässrige Phase mit Ethylacetat, trocknet die vereinigten Phasen und engt i.Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 10 ml Trifluoressigsäure aufgenommen und 2 h bei Raumtemperatur belassen. Man engt i.Vak. ein, nimmt den Rückstand zweimal in Toluol auf und destilliert das Lösungsmittel jeweils i.Vak.. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Rückstand nach Einengen i.Vak. säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt. Man erhält 0.11 g 1-Methyl-3-butyl-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 156-158°C.

### Beispiel 3

#### 1-Methyl-3-amino-4-(3-indolyl)-maleinimid

- a) Die Lösung von 6 g (15 mmol) 1-Methyl-3-brom-4-(1-(tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid in 150 ml methanolischem Ammoniak und 10 ml Dimethylformamid wird 4 h am Rückfluß erhitzt. Dann wird die Reaktionsmischung abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, nacheinander mit wenig Methanol und Ether gewaschen und i.Vak. getrocknet. Man erhält 3.1 g 1-Methyl-3-amino-4-(1-(tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 182°C.
- b) 350 mg (1.02 mmol) der Verbindung 3a) werden 20 min auf 220°C erhitzt. Der abgekühlte Kolbeninhalt wird mit 5 ml Methanol gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 200 mg 1-Methyl-3-amino-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 190°C (Zers.).

Beispiel 41-Methyl-3-acetamido-4-(3-indolyl)-maleinimid

- a) Die Lösung von 340 mg (1 mmol) der Verbindung 3a) in 5 ml Acetanhydrid wird 12 h bei 70°C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 20 ml Wasser versetzt und die wäßrige Mischung mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Isohexan 1:1). Man erhält 300 mg 1-Methyl-3-acetylamino-4-((1-tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 155-160°C (Zers.).
- b) 250 mg der Verbindung 4a) werden 20 min auf 180°C erhitzt. Der abgekühlte Kolbeninhalt wird mit 10 ml Ether gerührt, der Niederschlag abgesaugt und i.Vak. getrocknet. Man erhält 180 mg 1-Methyl-3-acetylamino-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. >250°C.

Beispiel 51-Methyl-3-(4-trifluormethyl-anilino)-4-(1-acetyl-3-indolyl)-maleinimid

Die Lösung von 425 mg (1,1 mmol) 1-Methyl-3-(4-trifluormethyl-anilino)-4-(3-indolyl)-maleinimid in 5 ml Acetanhydrid wird 1.5 h bei 120°C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 10 ml Ethylacetat aufgenommen und die organische Lösung mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Isohexan 1:3). Man erhält 320 mg 1-Methyl-3-(4-trifluormethyl-anilino)-4-(1-acetyl-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 212-215°C.

Pharmakologischer Testbericht

Die in der Patentanmeldung beschriebenen trisubstituierten Maleinimide beeinflussen die Proliferation und/oder die Funktion humaner Lymphozyten. Ein Vergleich der für eine halb-maximale Hemmung notwendigen Konzentration in den verschiedenen Testsystemen zeigt die Selektivität der geprüften Substanzen

METHODIK:Präparation von peripheren humanen Leukozyten (PBL):

Peripheres Humanblut wird mit Heparin (Liquemin, Roche, Switzerland; 2500 IU/100 ml Blut) versetzt und mit dem gleichen Volumen PBS ohne Calcium und Magnesium (Boehringer Mannheim, Mannheim) verdünnt. Das verdünnte Blut wird 10 Minuten bei 800 x g und bei Raumtemperatur zentrifugiert, um Blutplättchen im Serum abzutrennen. Der Zellschlag wird im ursprünglichen Volumen resuspendiert und davon 30 ml auf 20 ml Lymphozyten-Trennmedium (Boehringer Mannheim, Mannheim) in 50 ml Falcon-Zentrifugenröhrchen (Typ 2070, Becton Dickinson, New Jersey) vorsichtig aufpipettiert. Nach Zentrifugation (30 Minuten bei 400 x g, Zimmertemperatur) werden die PBL von der Trennschicht abpipettiert und einmal mit komplettiertem RPMI 1640 gewaschen (RPMI 1640 von Boehringer Mannheim, Mannheim; Zusätze: 10 Vol. % inaktiviertes fötales Kälberserum, 2 mmol Glutamin, 1 % BME-Vitamine, 10.000 IU-Penicillin und 10 mg Streptomycin per 1 l Medium; alles von Boehringer Mannheim, Mannheim). Die PBL werden eingestellt auf  $1 \times 10^6$ -Zellen/ml.

Gemischte Lymphozytenkultur (MLR)

$1 \times 10^5$  PBL in 100  $\mu$ l RPMI 1640-Kulturmedium wird mit der gleichen Menge PBL eines anderen Blutspenders in Nunklon-Mikrotiterplatten gemischt. Dazu werden die zu testenden Verbindungen abgestuft zugegeben. Die allogene Reaktion der Zellen wird nach sechstägiger Inkubation anhand von eingebautem Radiothymidin (18-stündiger Puls) gemessen. Für jede geprüfte Konzentration wird die prozentuale Hemmung durch den Vergleich mit der Lösungsmittelkontrolle bestimmt. Aus den Konzentrationsabhängigen Hemmwerten wird sodann die in den Tabellen angegebene IC 50 interpoliert.

Mitogeninduzierte Zellproliferation (PWM)

200  $\mu$ l der PBL-Zellsuspension ( $2 \times 10^5$  PBL) werden mit 0,2  $\mu$ g/ml PWM (pokeweed mitogen, Boehringer Mannheim, Mannheim) in Flachboden-Mikrotiterplatten einpipettiert. Nach Zugabe der zu testenden Substanzen wird der Ansatz über 48 Stunden inkubiert ( $37^\circ \text{C}$ , 5 %  $\text{CO}_2$ , 95 % relative Luftfeuchtigkeit). 18 Stunden vor Beendigung der Inkubation wird Radiothymidin zugesetzt und nach dem Ernten der Zellen die eingebaute Radioaktivität bestimmt. Aus diesen Werten wird, wie oben beschrieben, die IC 50 berechnet.

Mitogeninduzierte Immunglobulinsynthese durch Leukozyten (IgG)

$2 \times 10^5$  PBL werden in 200  $\mu$ l komplementiertem RPMI 1640-Medium mit 0,2  $\mu$ g/ml PWM in Mikrotiterplatten bei  $37^\circ \text{C}$ , 5 %  $\text{CO}_2$  und 95 % relative Luftfeuchtigkeit über neun Tage inkubiert. Dann wird der Kulturüberstand geerntet und daraus über ein ELISA-Verfahren die Konzentration an humanem IgG bestimmt.

Tumorstadium-Inhibitionstest (TGI)

Eine chemisch-induzierte (Methylcholanthren A) Mäusefibrosarcom-Zelllinie wird in wöchentlichen Abständen propagiert. Für einen In-vitro-Test werden die Zellen zweimal gewaschen und in dem o. a. Kulturmedium auf eine Zelldichte von  $5 \times 10^4$  Zellen/ml eingestellt. 200  $\mu$ l dieser Zellsuspension werden in die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte gegeben und mit den zu testenden Verbindungen über 48 Stunden bei  $37^\circ \text{C}$ , 5 %  $\text{CO}_2$  und 95 % relativer Luftfeuchtigkeit inkubiert. Drei Stunden vor Ablauf der Inkubationszeit wird Radiothymidin zugegeben und nach dem Ernten die Menge eingebaute Radioaktivität bestimmt. Die Auswertung des Versuches erfolgte wie oben beschrieben.

Ergebnisse

In der Tabelle 1 sind die IC 50-Werte für sieben Beispiele aus der Patentanmeldung zusammengefaßt. Allgemein zytotoxisch wirkende oder zytolytische Verbindungen hemmen sowohl die Allogen-induzierte, die Mitogen-induzierte als auch die spontane Proliferation eukaryotischer bei vergleichbaren Konzentrationen. Aus Tabelle 1 ist zu entnehmen, daß für eine halbmaximale Hemmung der Proliferation in den meisten Fällen



durchaus unterschiedliche Konzentrationen notwendig sind. Besonders auffallend ist jedoch, daß für eine halbmaximale Hemmung der Immunglobulinsynthese Konzentrationen ausreichen, die zum Teil mehr als Faktor 100 niedriger liegen als die für eine Hemmung der spontanen Tumorzellenproliferation notwendige.

#### Tabelle 1

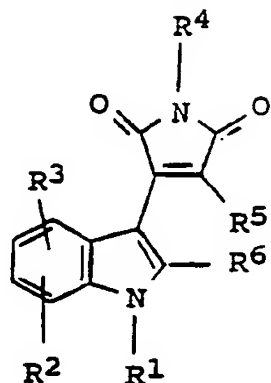
Immunpharmakologische In-vitro-Wirkung von trisubstituierten Maleinimiden an humanen Leukozyten und murinen Tumorzellen. Angegeben sind IC 50-Werte in  $\mu\text{g/ml}$ .

Beispiel	MLR	PWM	TGI	IgG
1	> 10	1.9	> 10	4.2
1.4	0.58	0.70	2.6	< 0.1
1.15	> 10	> 10	> 10	0.66
2	4.5	6.0	7.8	0.45
3	8.5	2.3	> 10	< 0.1
4	5.1	4.9	> 10	< 0.1
5	5.3	> 10	7.0	< 0.1

MLR: Gemischte Lymphozytenkultur; PWM: pokeweed-mitogen-induzierte Lymphozytenproliferation; TGI: Tumorwachstums-inhibitionstest; IgG: PWM-induzierte IgG-Synthese; n.d. nicht gemessen (Methodenbeschreibung siehe Text)

Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



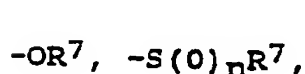
(I)

worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Acyl, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aliphatischen Rest bedeutet,

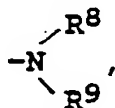
wobei die Substituenten

Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Carboxamido, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert, Aryl, gegebenenfalls substituiert, Hetaryl, gegebenenfalls substituiert, oder eine Gruppe der Formel

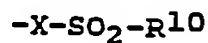


(a)

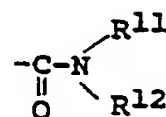
(b)



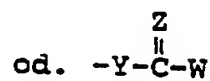
(c)



(d)



(e)



(f)

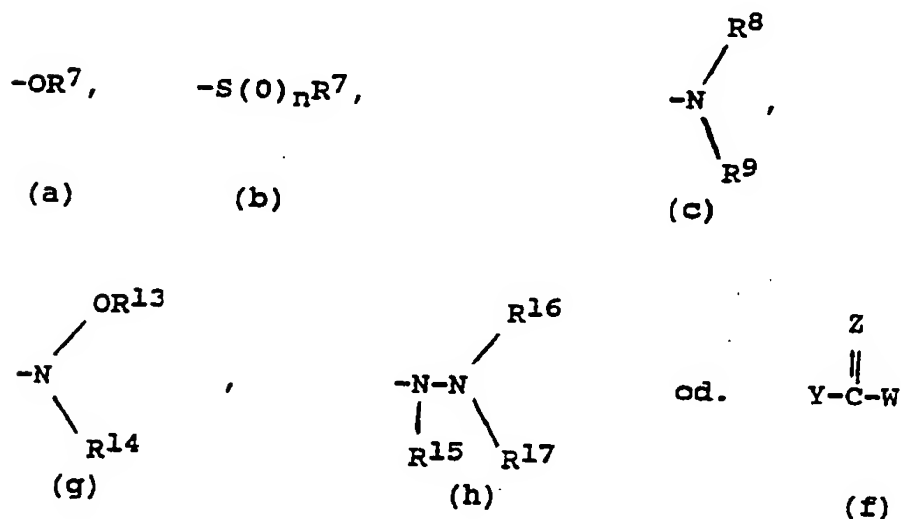
bedeuten,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Arylalkyloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dial-

kylamino, Acyloxy, Carboxy, Carboxamido, Cyano, Alkoxy-carbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl oder gemeinsam Methylendioxy bedeuten,

$R^4$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cyloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel  $-OR^7$  oder,  $-NR^8R^9$  bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie  $R^1$  besitzt,

$R^5$  einen unsubstituierten oder substituierten bicyclischen Heteroaromaten oder einen Rest der Formel



bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie  $R^1$  mit der Ausnahme der Bedeutung "Kohlenhydratrest" besitzt,

$R^6$  Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl,

Alkoxy-carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;

- R<sup>7</sup> Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylrest, einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest (gegebenenfalls hydriert oder teilhydriert), einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxy-carbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl, Alkylthioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,
- R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl, Arylalkyl, Hetarylalkyl oder Acyl, Alkyl- oder Arylsulfonyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei-bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,
- R<sup>10</sup> Alkyl oder Aryl bedeutet,
- R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Arylalkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,
- R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sein können und Acyl bedeuten oder die gleiche Bedeutung wie R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> besitzen,

WO 91/13070

PCT/EP91/00331

$n = 0, 1$  oder  $2$ ,

$X = \text{NH}$  oder  $\text{O}$ ,

$Y = \text{NH}$  oder  $\text{S}$

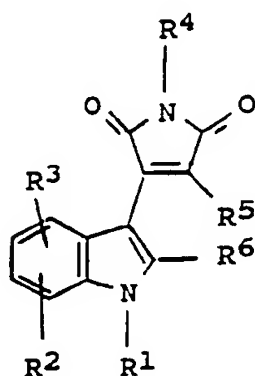
$Z = \text{NH}$ ,  $\text{S}$  oder  $\text{O}$  und

$W = \text{Amino}$ ,  $\text{Alkylamino}$ ,  $\text{Dialkylamino}$  oder  $\text{Alkylthio}$  bedeutet,  
mit der Bedingung, daß

$R^5$  nicht eine aromatische monocyclische Gruppe der Formel  
(c) ist

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

## 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



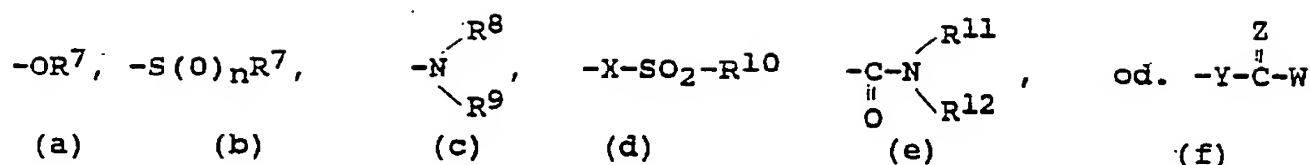
(I)

worin

$R^1$  Wasserstoff, Acyl, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach substituierten  $C_1$ - $C_{10}$  aliphatischen Rest bedeutet,

wobei die Substituenten

Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Carboxamido, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert, Aryl, gegebenenfalls substituiert, Hetaryl, gegebenenfalls substituiert, oder eine Gruppe der Formel



bedeuten,

$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Arylalkyloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Carboxamido, Cyano, Alkoxycarbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl oder gemeinsam Methylendioxy bedeuten,

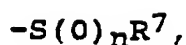
$R^4$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cyloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel  $-OR^7$  oder,  $-NR^8R^9$  bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie  $R^1$  besitzt,

$R^5$  einen unsubstituierten oder substituierten bicyclischen

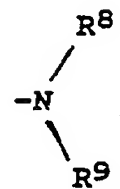
Heteroaromaten oder einen Rest der Formel



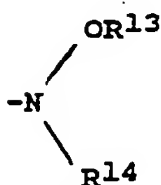
(a)



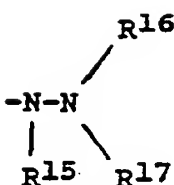
(b)



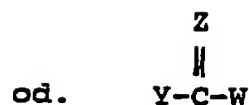
(c)



(g)



(h)



(f)

bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie  $R^1$  mit der Ausnahme der Bedeutung "Kohlenhydratrest" besitzt,

$R^6$  Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;

$R^7$  Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest, einen gegebenenfalls substituierten  $C_3-C_7$ -Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest (gegebenenfalls hydriert oder teilhydriert), einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxycarbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl,

Alkylthioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl, Arylalkyl, Hetarylalkyl oder Acyl, Alkyl-oder Arylsulfonyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei-bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R<sup>10</sup> Alkyl oder Aryl bedeutet,

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Arylalkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sein können und Acyl bedeuten oder die gleiche Bedeutung wie R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> besitzen,

n = 0, 1 oder 2,

X = NH oder O,

Y = NH oder S

Z = NH, S oder O und

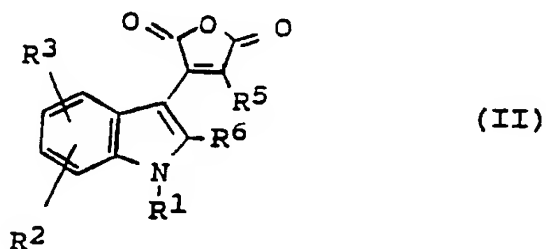
W = Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet, mit der Bedingung, daß

R<sup>5</sup> nicht eine aromatische monocyclische Gruppe der Formel (c) ist,



sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze,  
dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II,

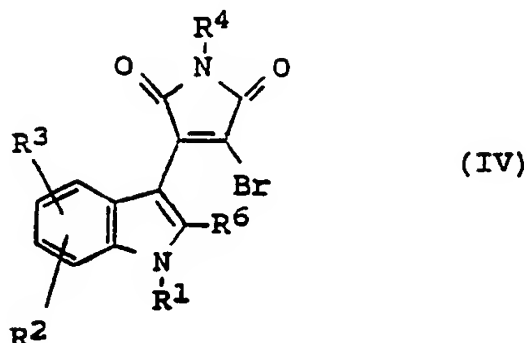


in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben genannten Bedeutungen  
besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III oder  
IIIa,

R<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub> (III) oder R<sup>4</sup>-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>A<sup>-</sup> (IIIa)

in der R<sup>4</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzt und "A<sup>-</sup>" ein  
Säureanion wie Chlorid, Bromid, Carbonat, Sulfat oder Acetat  
bedeutet, umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV,



in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V,



in der R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzt und X Wasserstoff, ein Alkalimetall oder Kupfer bedeutet, umgesetzt,

und anschließend gegebenenfalls erhaltene Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I überführt und gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen in pharmakologisch unbedenkliche Salze überführt.

3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Immunerkrankungen oder allergischen Erkrankungen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/00331

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) * According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. <sup>5</sup> C 07 D 403/04, A 61 K 31/40, C 07 D 417/14, 401/14, 413/14, C 07 D 471/04, 473/40, 473/34, //(C 07 D 471/04, 221/00, ./..						
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched <sup>7</sup></div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int.Cl.<sup>5</sup></td> <td style="padding: 5px;">C 07 D 403/00, 417/00, 401/00, 413/00, 471/00, 473/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl. <sup>5</sup>	C 07 D 403/00, 417/00, 401/00, 413/00, 471/00, 473/00
Classification System	Classification Symbols					
Int.Cl. <sup>5</sup>	C 07 D 403/00, 417/00, 401/00, 413/00, 471/00, 473/00					
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> *						
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with Indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>				
X	EP, A1, 0328026 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) 16 August 1989, see claims 1,7,11; examples 1,4,6-8,10-12,15-17,19,21-37,41, 42,44,46-50,52,53,57-61,64-66,76-85,89-92, 94-101, (cited in the application) <div style="text-align: center;">---</div>	1,4				
X	FEBS Letters, volume 259, No. 1, December 1989, Elsevier Science Publishers B.V., (Amsterdam, NL), P.D. Davis et al.: "Potent selective inhibitors of protein kinase C", pages 61-63, see page 62, figure 1; page 63, column 2, last sentence <div style="text-align: center;">---</div>	1,4				
X	Tetrahedron, volume 44, No. 10, 1988, Pergamon Press plc, (Oxford, GB), M. Brenner et al.: "Synthesis of arcyriarubin B and related bisindolylmaleimides", pages 2887-2892, see page 2887, figure and paragraph 1; page 2890, compounds 6-8; page 2892, compounds 14,16 <div style="text-align: center;">--- ./...</div>	1				
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>						
<b>IV. CERTIFICATION</b>						
Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center;">13 May 1991 (13.05.91)</div>		Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center;">8 July 1991 (08.07.91)</div>				
International Searching Authority <div style="text-align: center;">European Patent Office</div>		Signature of Authorized Officer				

# INTERNATIONAL SEARCH      ORT

-2-

International Application No PCT/EP 91/00331

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. <sup>5</sup> 209/00), (C 07 D 471/04, 235/00, 221/00)		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. <sup>5</sup>		
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	Tetrahedron Letters, volume 28, No. 38, 1987 Pergamon Journals Ltd, (Oxford, GB), J. Bergman et al.: "Coupling of indoleacetic acid trianion or methyl indoleacetic acid dianion. A biomimetic approach to indolo- carbazole alkaloids", pages 4441-4444, see page 4443, compound 10  ---	1
X	Tetrahedron Letters, volume 26, No. 34, 1985, Pergamon Press Ltd, (Oxford, GB), T. Kaneko et al.: "Two synthetic approaches to rebeccamycin", pages 4015-4018, see page 4016, schema II, compound 4  ---	1
P,X	EP, A2, 0397060 (GODECKE AG) 14 November 1990, see claims 1,4,7; pages 8-14, examples 1-52  -----	1,4
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer

# ANNEX THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9100331

SA 44699

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 26/06/91  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0328026	16-08-89	AU-A- 2965889	10-08-89
		JP-A- 1233281	19-09-89
EP-A- 0397060	14-11-90	DE-A- 3914764	08-11-90
		AU-A- 5466690	08-11-90
		JP-A- 2306974	20-12-90

EPO FORM P0079

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/00331

<b>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Cl. <sup>5</sup> C 07 D 403/04, A 61 K 31/40, C 07 D 417/14, 401/14, 413/14, C 07 D 471/04, 473/40, 473/34, //(C 07 D 471/04, 221/00, ./.		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. <sup>5</sup>	C 07 D 403/00, 417/00, 401/00, 413/00, 471/00, 473/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup></b>		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	EP, A1, 0328026 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) 16. August 1989 siehe Ansprüche 1,7,11; Beispiele 1,4,6-8, 10-12,15-17,19,21-37,41,42,44,46-50,52,53, 57-61,64-66,76-85,89-92,94-101 in der Anmeldung erwähnt --	1,4
X	FEBS Letters, Band 259, Nr. 1, Dezember 1989, Elsevier Science Publishers B.V., (Amsterdam, NL), P.D. Davis et al.: "Potent selective inhibitors of protein kinase C", Seiten 61-63 siehe Seite 62, Figur 1; Seite 63, Spalte 2, letzter Satz --  ./.	1,4
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 13. Mai 1991		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts - 8. 07. 91
Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">M. PEIS</div> M. Peis

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/00331

-2-

<b>I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Cl. <sup>5</sup> 209/00), (C 07 D 471/04, 235/00, 221/00)		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. <sup>5</sup>		
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup></b>		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	Tetrahedron, Band 44, Nr. 10, 1988, Pergamon Press plc, (Oxford, GB), M. Brenner et al.: "Synthesis of arcyriarubin B and related bisindolylmaleimides", Seiten 2887-2892 siehe Seite 2887, Figur und Abschnitt 1; Seite 2890, Verbindungen 6-8; Seite 2892, Verbindungen 14,16 --	1
X	Tetrahedron Letters, Band 28, Nr. 38, 1987, Pergamon Journals Ltd, (Oxford, GB), J. Bergman et al.: "Coupling of indoleacetic acid trianion or methyl indoleacetic acid dianion. A biomimetic approach to indolo-carbazole alkaloids", Seiten 4441-4444 siehe Seite 4443, Verbindung 10 -- ./.	1
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
Internationale Recherchenbehörde  <div style="text-align: center;">Europäisches Patentamt</div>		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	Tetrahedron Letters, Band 26, Nr. 34, 1985, Pergamon Press Ltd, (Oxford, GB), T. Kaneko et al.: "Two synthetic approaches to rebeccamycin", Seiten 4015-4018 siehe Seite 4016, Schema II, Verbindung 4 --	1
P,X	EP, A2, 0397060 (GÖDECKE AG) 14. November 1990 siehe Ansprüche 1,4,7; Seiten 8-14, Beispiele 1-52 -----	1,4



# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. EP 9100331 SA 44699

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 26/06/91  
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0328026	16-08-89	AU-A- 2965889	10-08-89
		JP-A- 1233281	19-09-89
EP-A- 0397060	14-11-90	DE-A- 3914764	08-11-90
		AU-A- 5466690	08-11-90
		JP-A- 2306974	20-12-90

EP 9100331

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**